Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm BROSIG

Die Behandlung des Prostatacarcinoms mit Epiphysenextrakt

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Achim Hendrischk

aus Frankfurt/Oder

1965

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm BROSIG

Die Behandlung des Prostatacarcinoms mit Epiphysenextrakt

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Achim Hendrischk

aus Frankfurt/Oder

Dekan : Professor Dr.med. Adalbert L O E S C H K E
Referent : Professor Dr.med. Wilhelm B R O S I G
Korreferent: Professor Dr.med. Egon W E R N E R

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24.6.1965

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einführung	5
	A. Therapeutische Möglichkeiten	5
	B. Allgemeines über die Epiphyse	9
	C. Endocrine Eigenschaften der Epiphyse	10
	D. Therapeutische Anwendung von Epiphysenextrakten	13
	E. Beeinflussung maligner Tumoren durch die Epiphyse	13
II.	Eigene Untersuchungen	16
	A. Klinische Ergebnisse	16
	B. Wirkungen von Epiphysenextrakt im Tierversuch	18
III.	Zusammenfassung	29
IV.	Literaturverzeichnis	31

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0015

I. Einführung

Die Therapie der Wahl beim Prostatacarcinom ist die Behandlung mit weiblichen Hormonen. Das geschieht entweder durch operative Kastration oder durch hormonelle Kastration, d.h. die Behandlung mit hohen Oestrogendosen, welche zur Atrophie der Testes führt. Tierversuche von SCOTT haben ergeben, daß die Behandlung mit operativer Kastration und zusätzlichen Hormongaben am erfolgreichsten sein müßte. Die Therapie ist im allgemeinen auch recht wirkungsvoll, doch ist oder wird ein Teil der Patienten (etwa 20 %) gegen die Hormonbehandlung refraktär.

Man hat deshalb versucht, mit anderen Maßnahmen das Prostatacarcinom günstig zu beeinflussen, und zwar durch Ausschalten der Hypophyse mittels Spickung mit Radiogold, durch Adrenalektomie, mit Cortison, ja selbst mit Androsteron u.a.m.. Auch Epiphysenextrakte wurden zur Behandlung des Prostatacarcinoms angewandt, und es war Zweck dieser Arbeit, die Möglichkeiten dieser Therapie zu überprüfen.

A. Therapeutische Möglichkeiten

Bei der Behandlung des Prostatacarcinoms stehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten zur Verfügung, die Hormontherapie und die Radikaloperation.

1. Hormontherapie:

Im Jahre 1936 beschrieb VALERIO gute Erfolge mit weiblichen Keimdrüsenhormonen bei der Behandlung des Prostataadenoms. MUNGER machte zufällig die Entdeckung, daß Prostatacarcinome besser auf Bestrahlung reagierten, wenn die Hoden nicht abgeschirmt waren. Der wissenschaftliche Ausbau der methodischen Behandlung geht vor allem auf HUGGINS zurück. Er vertrat die Ansicht, daß es sich bei der Wirkung des weiblichen Hormons um eine direkte Beeinflussung des Carcinomgewebes handelt, etwa im Sinne einer Stoffwechselminderung der Carcinomzelle. ROTHAUGE u. JACOB nehmen eine Eindämmung der Epithelwucherungen durch Bindegwebsneubildung an. Es stehen im einzelnen folgende Medikamente zur Verfügung:

a) Synthetische Oestradiolester. Zur parenteralen Anwendung steht das Oestradiolundecylat (Progynon-Depot 100 mg), zur oralen das Aethinyl-Oestradiol (Progynon-M) zur Verfügung.

b) Oestrogenwirksame Substanzen (Stilbenderivate). Zu dieser Gruppe gehört das Diaethylstilboestrol (Cyren-A), das in Form von Preßlingen subcutan bzw. intramusculär implantiert wird. Beim Diaethylstilboestroldiphosphat (Honvan) wird durch Bindung des Stilbens an Phosphor das Medikament in eine gut lös-

liche Form (sog. Transportform) gebracht. In der Prostata spalten die vorhandenen Phosphatasen die Verbindung auf - die "Transportform" wird in die "Wirkform" überführt. Dadurch wird eine maximale Konzentration und Wirkung am Ort der Erkrankung erreicht (DRUCKREY u. Mitarb.). Das Diaethylstilboestroldiphosphat soll auch sogar noch bei oestrogenrefraktären Prostatacarcinomen wirkungsvoll sein. So beobachtete KLETSCHKE eine eindeutige Besserung bei 73,8 % seiner oestrogenresistenten Patienten. Auch BIBUS, KLIKA, KRAUS, PAGEL und WARLITZ berichten über ähnlich gute Erfolge.

c) Organextrakte: ALTIERI u. SORRENTINO, BIBUS und KLIKA sahen Besserung nach Implantation von Epiphysen sowie Anwendung von Epiphysenextrakten, auf die später eingegangen werden soll.

d) Orchiektomie: Dadurch wird die Androgenproduktion der Hoden in den Leydig'schen Zwischenzellen ausgeschaltet. Leider lehnt gerade ein Teil der jüngeren Patienten diesen Eingriff ab. BROSIG u. KOLLWITZ streben die Kastration in jedem Falle an und behandeln zusätzlich noch mit Oestrogenen.

e) Nebennierenausschaltung: Diese kann medikamentös und operativ erfolgen. BIBUS, KLOSTERHALFEN u.a. versuchten, mit Cortisongaben die Androgenproduktion der Nebennieren auszuschalten oder wenigstens

zu bremsen. LINDNER u. PECHERSTORFER erzielten sehr zufriedenstellende Ergebnisse. Die Nebennierenexstirpation und die

f) Hypophysenausschaltung kommen unter Umständen bei hormonrefraktären Fällen in Frage. Die Erfolge stehen jedoch in keinem Verhältnis zum Risiko des Eingriffs (BIBUS).

g) Bei bereits vorhandenen Lymphknotenmetastasen im kleinen Becken und Rezidiven kann Au^{198} lokal angewandt werden (FLOCKS).

2.Chirurgische Maßnahmen

a) Radikale Prostatektomie in Verbindung mit der Exstirpation der Samenblasen. Dieser schwere Eingriff ist nur bei jüngeren Männern mit einem umschriebenen Prostatacarcinom indiziert. Meist kommen die Patienten jedoch in einem weit fortgeschrittenen Stadium zum Arzt (BIBUS) oder sind wegen Allgemeinzustand und Alter inoperabel. So ist diese Operation nur bei 5% der Patienten indiziert (WILDBOLZ).

b) Elektroresektion: Es handelt sich dabei um einen palliativen Eingriff bei Blasenentleerungsstörungen durch das Prostatacarcinom. Als Probeexcision kann sie zur histologischen Bestätigung der Carcinomdiagnose dienen.

Bei der Behandlung mit Oestrogenen bzw. oestrogenwirksamen Substanzen wird in 15 % der Fälle von Beginn an kein Effekt erzielt (WILDBOLZ), weitere Prostatacarcinomträger können nach kürzerer oder längerer Zeit therapieresistent werden. EMMETT, GREENE u. PAPANTONIOU erzielten bei ihren hormonell behandelten Patienten, die ohne Knochenmetastasen waren, eine Fünfjahresüberlebenszeit von 35,4 %, beim Vorliegen von Knochenmetastasen 21,4 %. Um diese auf die Hormontherapie nicht genügend ansprechenden Patienten noch zu beeinflussen, wandten ALTIERI u. SORRENTINO, BIBUS u.a. Epiphysenextrakte an.

B. Allgemeines über die Epiphyse

Eine Übersicht über die Physiologie der Zirbeldrüse und deren therapeutische Anwendung liegt von BERGMANN u. ENGEL vor. Danach ist die Zirbeldrüse ein bei allen Wirbeltieren vorkommendes Organ. Sie ist beim Wal und Elefanten rudimentär, dagegen relativ groß bei der Kuh (AMMON u. DIRSCHEL). Beim Menschen hat sie etwa die Größe einer Erbse. Es besteht stets ein konstantes Verhältnis zwischen Epiphyse und Hypophyse. Das Durchschnittsgewicht der menschlichen Epiphysen beträgt nach BERGMANN u. ENGEL 157 mg. Sie hat eine besonders reichhaltige Gefäßversorgung. Sie wächst beim Menschen bis zum 30. Lebensjahr. Dann treten Kalkeinlagerungen auf. Mit dem 50. Lebensjahr tritt eine Parenchymreduzierung ein (AMMON u. DIRSCHEL).

C. Endocrine Eigenschaften der Epiphyse

Die endocrine Funktion der Epiphyse ist oft diskutiert worden. Tierversuche von TRAUTMANN, JÖCHLE, KITAY u. ALTSCHULE, MILIN u. Mitarb. u.a. lassen an eine hormonelle Funktion denken. Aus diesen Arbeiten kann man eine hemmende Wirkung der Epiphyse auf die Hormonproduktion der Gonaden und Nebennierenrinde erkennen. Dabei wird an eine Beeinflussung über die Hypophyse gedacht.

Im Jahre 1936 exstirpierte TRAUTMANN jungen Hähnen die Epiphyse. Danach konnte er eine frühzeitige somatische und sexuelle Entwicklung der juvenilen Tiere feststellen. Nach Verfütterung von Pinealdrüsen blieb bei jungen Hähnen die Entwicklung der primären und secundären Geschlechtsmerkmale aus. BERGMANN u. ENGEL bestätigen die Wechselwirkung zwischen Epiphyse und Gonaden. Sie behandelten junge Ratten mit hohen Dosen von Epiphysenextrakten und fanden eine Hemmung des Hodenwachstums. An Vögeln fanden sie bei einer Überfunktion der Hypophyse neben einer Atrophie der Ovarien auch eine atrophische Epiphyse. Daraus schlossen sie, daß auch eine Wechselwirkung zwischen der Epiphyse und der Hypophyse besteht.

JÖCHLE versuchte erfolglos, mit Epiphysenextrakten den Sexualcyclus bei jungen weiblichen Ratten zu unterdrücken. Bei den Versuchstieren kam es im Gegenteil zu

einer frühzeitigen Eröffnung der Scheide und zu anfangs beschleunigten Cyclen. Im Laufe der weiteren Behandlung machte sich bei den Versuchstieren deutlich eine zeitliche Verzögerung im Cyclusablauf im Vergleich zu den Kontrolltieren bemerkbar. Er vertritt deshalb die Meinung, daß keine generelle Hypophysenblockade hervorgerufen wird, sondern daß die Epiphyse sowohl hemmende als auch fördernde Wirkungen auf die Keimdrüsenhormone ausübt. KITAY u. ALTSCHULE behandelten weibliche Ratten mit dem Extrakt von Epiphysen junger Rinder. Die Behandlung erstreckte sich auf einen Zeitraum von 14 Tagen. Den Tieren wurde täglich eine Extraktmenge injiziert, die 50 mg Epiphysensubstanz entsprach. Nach den Versuchstagen überprüften sie das Gewicht der Ovarien. Bei allen mit Epiphysenextrakt gespritzten Tieren wurde ein niedrigeres Gewicht im Vergleich zu den Kontrolltieren gefunden.

Bei den Tierversuchen von MILIN u. Mitarb. wurde männlichen Ratten Epiphysenextrakt injiziert. Danach konnte er involutive Veränderungen an Hoden, Nebenhoden und Nebennierenrinde (Zona reticularis) histologisch feststellen. Gleichzeitig war festzustellen, daß die Kampflust der Hähne bereits zwei Stunden nach der ersten Injektion von Epiphysenextrakten nachgelassen hatte. Die Hodenveränderungen faßt er als Beweis für eine Hemmung des die Leydig'schen Zwischenzellen stimulierenden Hormons (ICSH) auf. Die histologischen Veränderungen der Nebennierenrinde betrachtet er als Folge der vermin-

derten androgenen Funktion der Versuchstiere.

BERGMANN u. ENGEL konnten bei epiphysektomierten Tieren eine Pubertas präcox beobachten, welche durch Epiphysenimplantation wieder zum Rückgang gebracht werden konnte. Dagegen zweifeln andere die Epiphysenabhängigkeit der Pubertas präcox an. BING fand nur bei 22 von 50 Patienten mit einer Pubertas präcox einen Epiphysentumor. An anderer Stelle wird die Pubertas präcox mit 49 % der gefundenen Epiphysentumoren angegeben (KITAY). STURM nimmt für die Pubertas präcox primär eine Alteration der hypothalamischen Kerngebiete im Boden des 3. Ventrikels an. Aus denen können sich seiner Meinung nach erst Zirbeldrüsentumoren entwickeln (Pinealom, Teratom, Gliom). AMMON u. DIRSCHEL fanden die Pubertas präcox häufiger beim männlichen Geschlecht. Sie sind der Meinung, daß sie auch durch Tumoren der Nebennierenrinde verursacht sein kann.

Neben der Wirkung auf die Gonaden wurden der Zirbeldrüse noch verschiedene andere Funktionen zugeschrieben. BERGMANN u. ENGEL erzielten bei Versuchen mit histaminfreien Epiphysenextrakten eine Blutdrucksenkung und einen Anstieg des Calciumspiegels im Serum. Bei diabetischen Patienten soll es auch gelungen sein, den Blutzuckerspiegel zu senken.

KLIKA nimmt außer der Wirkung der Epiphyse auf die Androgenproduktion der Testes auch noch einen bremsenden Einfluß auf die Nebennierenrinde über den Hypophysen-

vorderlappen an. Nach der Behandlung mit Epiphysenextrakten fand er eine verminderte 17-Ketosteroidausscheidung im Urin.

D. Therapeutische Anwendung von Epiphysenextrakten

Auf Grund der Beobachtungen von TRAUTMANN u.a. wandte v. BAUER Epiphysenextrakte bei Hypersexualität an. In einer Wiener Haftanstalt konnte er durch Injektionen von Zirbeldrüsenextrakten eine allgemeine Ruhigstellung der behandelten Häftlinge bewirken. Nebenerscheinungen oder Nichtansprechen wurden von ihm nicht erwähnt.

HOFSTÄTTER und HUSSA benutzten Epiphysenextrakt als Anaphrodisiakum und konnten ebenfalls ähnlich gute Erfolge erzielen.

HUTSCHENREITER und JÖCHLE konnten mit Epiphysenextrakten die Nymphomanie bei Stuten günstig beeinflussen.

E. Beeinflussung maligner Tumoren durch die Epiphyse

Auf Grund der Beobachtungen, daß Implantation von Epiphysengewebe bzw. Injektionen von Zirbeldrüsenextrakt die Androgenprodruktion hemmen, entschloß man sich zur Anwendung von Epiphysenextrakten bei Prostatacarcinomträgern. ALTIERI u. SORRENTINO untersuchten histologisch die Hoden dieser Patienten vor und nach Behandlung mit Epiphysenextrakt. Dazu wurden die Patienten einer zwei-

seitigen Kastration unterworfen. Sie fanden eine rasche, irreversible und sklerotische Degeneration des Hodens, die die Tubili und das interstitielle Gewebe betraf. Diese degenerativen Veränderungen waren stärker, als sie mit Oestrogenen hervorgerufen werden können. Dabei wurde der eine Hoden vor, der andere nach der Behandlung, die nicht länger als 50 Tage dauerte, histologisch untersucht. Während der Behandlungszeit erhielten die Patienten 0,5 g Epiphysensubstanz pro Tag in Form von Epiphysenextrakten. Die klinischen Erfolge waren gut. Bei 70 Patienten mit inoperablem oder metastasierendem Prostatacarcinom konnten sie eine objektive Besserung feststellen, in Einzelfällen sogar eine Rückbildung der Geschwulst. Nebenerscheinungen konnten sie nicht beobachten.

BIBUS konnte mit geringeren Dosen als ALTIERI u. SORRENTINO bei Patienten noch eine Besserung erzielen, die auf Oestrogene und Cortison nicht mehr ansprachen. Er hat jedoch neben dem Zirbeldrüsenextrakt stets Oestrogene weiter appliziert.

SANDER u. SCHMID wandten Epiphysenextrakt bei Carcinomen anderer Organe an und sahen bei mehr als der Hälfte von insgesamt 48 Patienten eine eindeutige Besserung des Allgemeinbefindens und eine Verzögerung des Tumorwachstums. Die besten Erfolge hatten sie beim Mammacarcinom, dann folgten mit Abstand das Magen- und Uteruscarcinom. Den Angriffspunkt der Epiphyse sehen sie in einer Neutralisierung des somatotropen Hormons

des Hypophysenvorderlappens und in einer Stimulierung der tumorhemmenden Wirkung des gonadotropen Hormons. Die Behandlung erfolgte vorwiegend durch Implantation der Epiphysen junger Kälber und Schweine unter die Bauchdecken. Bei Behandlung mit Epiphysenextrakten erhielten die Patienten 250 mg Epiphysensubstanz pro Tag intramusculär injiziert.

BERGMANN u. ENGEL gelang es, die bei weißen Mäusen künstlich erzeugten Hautcarcinome zum Wachstumsstillstand oder gar zur Abheilung zu bringen.

II. Eigene Untersuchungen

Die in der Literatur vorliegenden Berichte über erfolgreiche Behandlungen des Prostatacarcinoms mit Epiphysenextrakten gaben die Veranlassung, an der Urologischen Klinik der Freien Universität Berlin die Wirkung von Zirbeldrüsenpräparaten tierexperimentell und klinisch zu prüfen.

Zur Anwendung gelangte ein eiweißfreier, wäßriger Extrakt aus Epiphysen junger Rinder[+)]. Ein ml der Injektionslösung enthält die Wirkstoffe aus 100 mg frischer Drüsensubstanz.

Das Präparat soll intramusculär verabreicht werden. Es wird zur Behandlung von Pubertas präcox, Hypersexualitätserscheinungen bei Tieren und Menschen, bei klimakterischen Beschwerden, endocrin bedingten Menorrhagien und Dysmenorrhoen sowie bei Mamma-, Uterus- und Prostatacarcinom, ferner bei rheumatischen Erkrankungen, Allergien und peripheren Durchblutungsstörungen empfohlen. Zur Behandlung von malignen Tumoren werden etwa 5 ml Epiphysenextrakt jeden zweiten Tag vorgeschlagen.

A. Klinische Ergebnisse

Zehn Patienten mit einem nachgewiesenen Prostatacarcinom wurden mit Epiphysenextrakt behandelt. Von diesen waren

---

+) Es wurde das Handelspräparat Glanepin verwendet. Der Firma Hormon-Chemie, München, sei an dieser Stelle für die Überlassung des Präparates gedankt.

bisher sieben Patienten unbehandelt. Die anderen wurden zuvor bereits mit Oestrogenen bzw. oestrogenwirksamen Substanzen behandelt, sprachen jedoch auf diese Therapie nicht mehr an. Alle zehn Patienten erhielten Epiphysenextrakt über einen Zeitraum von sechs Wochen. Die Applikation erfolgte als tägliche intraglutaele Injektion. Die Dosis entsprach 100 mg Epiphysensubstanz pro Tag. Die Diagnose Prostatacarcinom wurde bei den zehn Patienten auf Grund des rektalen Testbefundes und der erhöhten sauren Phosphatase im Serum gestellt. Bei drei Patienten konnte die Diagnose durch den röntgenologischen Nachweis von Knochenmetastasen erhärtet werden. Bei drei weiteren Patienten wurde die Diagnose durch die histologische Untersuchung gesichert, ebenso bei zwei Metastasenträgern. Bei einem Patienten, bei dem das aus der anfangs durchgeführten Elektroresektion gewonnene Material histologisch kein Prostatacarcinom ergab, erbrachte erst die zweite Proberesektion, die nach Abschluß der sechswöchigen Behandlung erfolgte, die Sicherung der klinischen Diagnose. Eine Elektroresektion nach der Behandlung zur histologischen Überprüfung der Wirkung des "Glanepins" konnte nur in zwei Fällen durchgeführt werden. Bei beiden Patienten ließen sich keine regressiven Veränderungen im histologischen Bild nachweisen. Nekrosen, wie sie sonst sehr häufig als Auswirkung der üblichen Carcinomtherapie zu finden sind, fehlten ebenfalls +).

+) Die histologische Beurteilung erfolgte durch Herrn Professor Dr. F. S T E I N , damals komm.Direktor des Pathologischen Instituts der Freien Universität.

Wegen des schlechten Allgemeinzustandes der übrigen Patienten wurde von einer Probeexcision Abstand genommen. Der rektale Tastbefund zeigte bei mehrmaliger Kontrolle in allen Fällen eine geringe Progredienz des Carcinoms. Die Werte der sauren Serumphosphatase, die während der Behandlung überprüft wurden, blieben in allen Fällen erhöht. Unverträglichkeit oder lokale Nebenerscheinungen sind in keinem Falle aufgetreten.

Da in keinem der zehn Fälle weder subjektiv noch objektiv eine Besserung, sondern eher eine Verschlechterung zu verzeichnen war, wurde die Epiphysenextraktbehandlung abgebrochen und die übliche Hormontherapie eingeleitet. Aus diesem Grunde wurden auch keine weiteren Patienten mit Zirbeldrüsenextrakten behandelt.

B. Wirkungen von Epiphysenextrakt im Tierversuch

Das Fehlen überzeugender klinischer Ergebnisse gab die Veranlassung, im Tierexperiment an männlichen weißen Ratten die Wirkung dieses Medikamentes zu kontrollieren.

Zunächst wurde ein Vorversuch durchgeführt, der in Dosierung und zeitlicher Begrenzung den Literaturangaben genau entsprach, um Haltung der Tiere, Injektionstechnik, das Präparieren und Wägen der einzelnen Organe sowie das Anfertigen histologischer Präparate zu erlernen.

In den nun folgenden Hauptversuchen wurde in gleicher Weise vorgegangen: In jeder Versuchsreihe standen zwölf

zehn Wochen alte männliche weiße Ratten zur Verfügung. Nach ihrer Ankunft wurden die Tiere in Einzelbuchten untergebracht. Die Nahrung bestand aus Frisch- und Trockenfutter. Die ersten drei Tage dienten der Gewöhnung an die neue Umgebung. Dann wurden die Tiere gewogen, und die eigentliche Versuchszeit begann. Sechs Tiere erhielten täglich den Epiphysenextrakt injiziert, die andere Hälfte diente als Kontrolltiere und wurde mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Die Injektionen erfolgten unter die Bauchhaut. Nebenerscheinungen traten in keinem Falle auf. Nach Ablauf der Versuchsdauer blieben die Tiere noch einen weiteren Tag am Leben, damit die letzten Injektionen noch zur Wirkung kommen konnten. Die Tiere wurden wiederum gewogen und dann mit Aether getötet. Hoden, Nebennieren, Bläschendrüse und Prostata wurden präpariert, gewogen und die Organe anschließend in Formalin fixiert. Später wurden nach Paraffineinbettung 6 µ starke Schnitte zur histologischen Untersuchung angefertigt.

1. Versuchsreihe

Die zwölf Ratten der ersten Versuchsreihe hatten ein Gewicht von 165-200 g. Die Tiere erhielten täglich 0,7 ml Epiphysenextrakt bzw. physiologische Kochsalzlösung injiziert. Diese Menge entsprach etwa 350 mg Zirbeldrüsensubstanz pro kg Körpergewicht, während die Prostatacarcinomträger ca. 1,5 - 2 mg pro kg Körpergewicht er-

halten hatten. Die Dosis wurde in der Relation zu den Carcinomkranken so hoch gewählt, um die Möglichkeit einer Unterdosierung auf jeden Fall ausschließen zu können. Nach zweiwöchiger Dauer wurde diese Versuchsreihe beendet. Die Tiere nahmen während der Versuchsdauer kaum an Gewicht zu. Ihre Felle waren nach Beendigung der Versuchszeit unauffällig. Beim Heraustrennen der Bläschendrüsen kam es in jedem Falle zu einem Sekretverlust der prall gefüllten Drüsen, der sich in den zum Teil erheblichen Schwankungen der Gewichte widerspiegelt. Das Präparieren der übrigen Organe vollzog sich ohne Schwierigkeiten.

Über die Gewichtsverhältnisse zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren geben im einzelnen die folgenden Tabellen Auskunft.

Gewichte der Versuchstiere			der Kontrolltiere		
vor	Behandlung	nach	vor	Behandlung	nach
185 g		200 g	195 g		200 g
165 g		170 g	195 g		215 g
170 g		170 g	220 g		245 g
170 g		180 g	180 g		180 g
210 g		215 g	170 g		195 g
170 g		165 g	175 g		180 g

Organgewichte der Versuchstiere:

Hoden	Prostata	Bläschendrüse	Nebennieren
2,800 g	0,330 g	0,590 g	0,052 g
2,900 g	0,230 g	0,385 g	0,050 g
2,750 g	0,280 g	0,370 g	0,082 g
2,440 g	0,380 g	0,420 g	0,065 g
2,850 g	0,250 g	0,450 g	0,075 g
2,470 g	0,250 g	0,255 g	0,066 g

Organgewichte der Kontrolltiere:

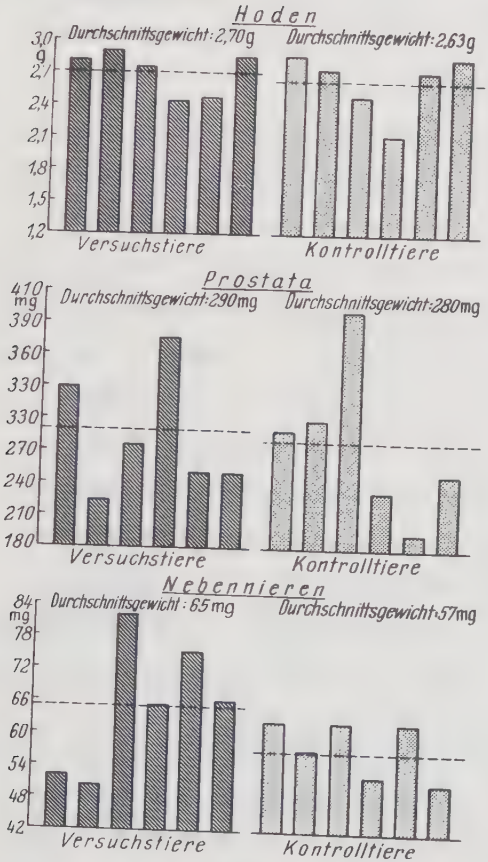
2,850 g	0,290 g	0,595 g	0,062 g
2,740 g	0,300 g	0,470 g	0,057 g
2,470 g	0,410 g	0,200 g	0,062 g
2,120 g	0,240 g	0,115 g	0,052 g
2,730 g	0,220 g	0,420 g	0,062 g
2,850 g	0,250 g	0,620 g	0,051 g

Es wurden nun die Durchschnittsgewichte von Hoden, Prostatae und Nebennieren berechnet und zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren verglichen.

Durchschnittsgewichte:	Versuchstiere	Kontrolltiere
Hoden	2,700 g	2,630 g
Prostatae	0,290 g	0,280 g
Nebennieren	0,065 g	0,057 g

Bei allen drei Organvergleichen lagen die Werte der Versuchstiere nur wenig über denen der Kontrolltiere. Auf eine Wirkung der Epiphysenextrakte konnte damit nicht geschlossen werden. Um das Zahlenmaterial besser zu veranschaulichen, wurden die folgenden graphischen Darstellungen gemacht, wobei die durch Sekretverlust fehlerhaften Werte der Bläschendrüsen nicht berücksichtigt wurden.

Tabelle 1 :



Die o.a. graphischen Darstellungen beinhalten die Organgewichte (Hoden, Prostata und Nebennieren) der 1. Versuchsreihe.

Auch aus den später angefertigten histologischen Präparaten war eine Wirkung des Epiphysenextraktes nicht zu ersehen. Die Präparate der Versuchstiere konnten von denen der Kontrolltiere nicht unterschieden werden +).

2. Versuchsreihe

Das Fehlen einer nachweisbaren Wirkung des Epiphysenextraktes in der ersten Versuchsreihe machte eine zweite notwendig. Die tägliche Injektionsmenge von 0,7 ml Epiphysenextrakt wurde beibehalten, die Versuchsdauer jedoch verdoppelt. Sie betrug jetzt vier Wochen. Die übrigen Versuchsbedingungen blieben unverändert. Die Tiere nahmen diesmal stärker an Gewicht zu. Lediglich ein Versuchstier nahm ab und machte nach Ablauf der Versuchszeit einen deutlich zurückgebliebenen Eindruck. In den Tabellen werden seine Werte in Klammern geführt und bei Berechnung der Durchschnittsgewichte nicht berücksichtigt.
Vor dem Herauspräparieren der Bläschendrüsen wurden deren Ausführungsgänge leicht gequetscht, wodurch diesmal ein Sekretverlust vermieden werden konnte.

Gewichte der Tiere:	Versuchstiere		Kontrolltiere	
	vor Behandlung	nach	vor Behandlung	nach
	185 g	210 g	175 g	235 g
	185 g	240 g	200 g	235 g
	215 g	250 g	205 g	260 g
	215 g	280 g	205 g	270 g
	225 g	340 g	225 g	310 g
	(210 g)	(190 g)	175 g	200 g

+) Die Beurteilung erfolgte durch Herrn Professor Dr. F.STEIN, Direktor des Pathologischen Instituts des Rudolf-Virchow-Krankenhauses.

Organgewichte der Tiere:

Versuchstiere

Hoden	Prostata	Bläschendrüse	Nebennieren
2,400 g	0,275 g	0,715 g	0,050 g
2,310 g	0,305 g	0,920 g	0,053 g
2,580 g	0,295 g	0,930 g	0,054 g
2,650 g	0,255 g	0,730 g	0,048 g
2,650 g	0,325 g	0,690 g	0,051 g
(2,000 g)	(0,200 g)	(0,310 g)	(0,044 g)

Kontrolltiere

2,250 g	0,285 g	0,700 g	0,049 g
2,780 g	0,245 g	0,750 g	0,047 g
2,450 g	0,260 g	0,820 g	0,048 g
2,740 g	0,345 g	0,810 g	0,049 g
2,380 g	0,325 g	0,820 g	0,049 g
2,820 g	0,280 g	0,920 g	0,054 g

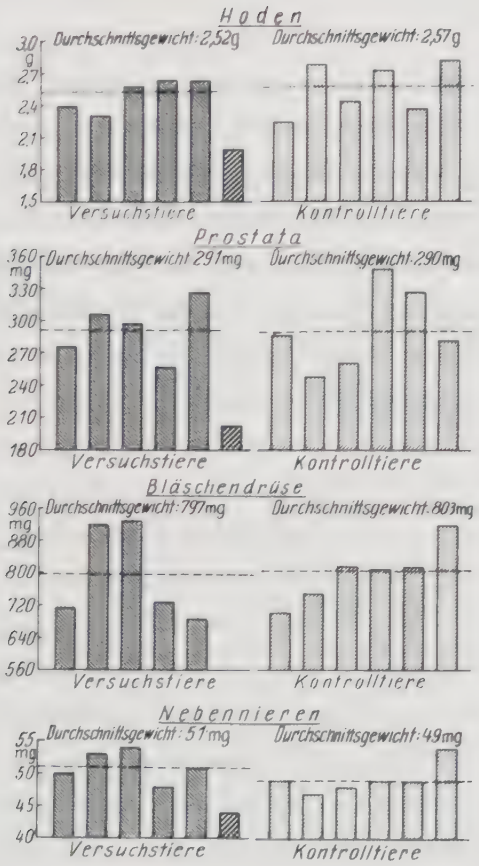
Daraus ergeben sich folgende Durchschnittsgewichte:

	Versuchstiere	Kontrolltiere
Hoden	2,520 g	2,570 g
Prostata	0,291 g	0,290 g
Bläschendrüse	0,797 g	0,803 g
Nebennieren	0,051 g	0,049 g

Wiederum blieb der Epiphysenextrakt ohne Einfluß auf die Gewichte der Tiere und Organe.

In den nun folgenden graphischen Darstellungen der Gewichtsverhältnisse sind die Werte des zurückgebliebenen Versuchstieres - soweit erwähnt - besonders schraffiert gezeichnet.

Tabelle 2 :



Die o.a. graphischen Darstellungen beinhalten die Organgewichte (Hoden, Prostata, Bläschendrüse und Nebennieren) der 2. Versuchsreihe.

Auch diesmsl wurden entsprechende histologische Präparate angefertigt, bei denen sich jedoch ebenfalls kein Unterschied zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren feststellen ließ +).

Somit muß für beide Versuchsreihen festgestellt werden, daß weder auf Grund der Gewichtsrelationen noch der histologischen Befunde eine Wirkung des Epiphysenextraktes nachgewiesen werden konnte. Die in der Literatur angegebenen Ergebnisse mit Epiphysenextrakten konnten mit " G l a n e p i n " nicht reproduziert werden, obwohl die Versuchsdauer und auch die Dosis wesentlich erhöht wurden.

+) Die Beurteilung der histologischen Präparate erfolgte wiederum durch Herrn Professor Dr. F. S T E I N .

III. Zusammenfassung

Zehn Patienten mit einem gesicherten Prostatacarcinom, von denen sieben bis dahin noch nicht behandelt waren, erhielten den Epiphysenextrakt "G l a n e p i n". Über einen Zeitraum von sechs Wochen wurde ihnen täglich 1 ml Epiphysenextrakt intramusculär injiziert. Das entsprach 100 mg Epiphysensubstanz. Eine günstige Wirkung auf das Prostatacarcinom war in keinem Falle festzustellen. Nebenerscheinungen traten nicht auf. Um eine Unterdosierung ausschließen zu können, wurden Tierversuche durchgeführt. Bei den Tierexperimenten wurde eine erheblich höhere Dosierung gewählt als in der Literatur angegeben. Zunächst wurde männlichen weißen Ratten 0,7 ml Epiphysenextrakt über einen Zeitraum von zwei Wochen injiziert. Pro Kilogramm Rattengewicht betrug die tägliche Menge etwa 350 mg, d.h. das 200-250-fache der menschlichen Dosis. Die tierexperimentellen Befunde anderer Untersucher bei geringerer Dosierung, die eine involutive Veränderung an Hoden und Nebennieren bzw. Gewichtsverminderung der Keimdrüsen u.a. ergaben, konnten nicht bestätigt werden. Der Vergleich der Gewichte von Hoden, Bläschendrüsen, Prostatae und Nebennieren von Versuchstieren und Kontrolltieren zeigte keine Differenz. Auch histologisch waren an diesen Organen keine Unterschiede nachweisbar.

Dieses Ergebnis änderte sich auch nicht, als in einem zweiten Versuch bei gleicher Dosierung die Anwendungszeit auf vier Wochen erhöht, d.h. verdoppelt wurde.

Nach den tierexperimentellen Untersuchungsergebnissen und den klinischen Erfahrungen kann gesagt werden, daß der Epiphysenextrakt " G l a n e p i n " weder auf das Prostatacarcinom noch auf die accessorischen Geschlechtsdrüsen eine Wirkung ausübt.

Eine weitere therapeutische Anwendung des Präparates in der Behandlung des Prostatacarcinoms erscheint aus den dargelegten Gründen nicht angezeigt.

IV. Literaturverzeichnis

1. ALTIERI, A. u. F. SORRENTINO : Wirkung der Epiphysenextrakte im Experiment auf den menschlichen Hoden. Urol.internat. 2, 350-360 (1956)

2. ALTIERI, A. u. F. SORRENTINO : Über eine neue Hormontherapie des Prostatakrebses. Die Epiphysenextrakte. Urol.internat. 2, 312-320 (1956)

3. AMMON, R. u. W. DIRSCHEL : Fermente, Hormone, Vitamine. 3.Auflage; Thieme/Stuttgart (1960), 802 f

4. BAUER, v. C. : Die Bedeutung der Zirbeldrüsentherapie in der Hypersexualitätsbekämpfung. Wien. med.Wschr. 85, 1009 (1935)

5. BIBUS, B. : Der heutige Stand der Behandlung des Prostatacarcinoms. Dtsch.med.J. 8, 560-563 (1957)

6. BING, J.F., G.H.GLOBUS u. H. SIMON : J. Mount Sinai Hosp. N.Y. 4, 935 (1938) zit. in TONUTTI, E., O.WELLER, E.SCHUCHARDT u. E. HEINKE: Die männliche Keimdrüse. Thieme/Stuttgart; 1960, 122

7. BROSIG, W. u. A.A.KOLLWITZ : Der heutige Stand der Hormontherapie in der Urologie. Med.Mitt. Schering, Berlin; 21,(3) 84-90 (1960)

8. DRUCKREY, H. u. S. RABE : Organspezifische Chemotherapie des Krebs. (Prostatacarcinom) Klin. Wschr. 30, 882-884 (1952)

9. EMMETT, J.L., L.F. GREENE u. A. PAPANTONIOU: Endocrine Therapy in Carcinoma of the Prostata Gland. J.Urol. 83, 471-484 (1960)

10. ENGEL, P. u. W.BERGMANN : Die physiologische Funktion der Zirbeldrüse und ihre therapeutische Anwendung. Zschr. Vitamin-Hormon-Ferm.forsch. Wien; 4, 564-594 (1951/52)

11. ENGEL, P. u. W.BERGMANN : Über den Einfluß von Zirbelextrakten auf Tumoren bei weißen Mäusen und Menschen. Wien.klin. Wschr. 62, 79-82 (1950)

12. FLOCKS, R.H. : Combination Therapy for localized prostatic Cancer. J. Urol. 89, 889-894 (1963)

13. HASSELBACHER,K. : Zur Diagnostik des Prostatacarcinoms. Zschr. Urol. 52, 261 (1959)

14. HOFSTÄTTER, R. : Pinealtherapie bei sexueller Übererregbarkeit. Wien.med.Wschr. 101, 89-92 (1951)

15. HUGGINS, C. : Endocrine Factors in Cancer. J. Urol. 68, 875-884 (1952)

16. HUSSA, R. : Die Behandlung der Hypersexualität. Paracelsus, Wien; 10, 1-4 (1954)

17. HUTSCHENREITER,C.: Das Epiphysan in der Hypersexualitätsbekämpfung bei Pferden. Tierärztl.Rdsch. 43, 46 f (1937)

18. JÖCHLE, W. : Zur Therapie mit Epiphysenpräparaten in der Tiermedizin. Tierärztl.Umschau, Konstanz; 10, 296 ff (1955)

19. JÖCHLE, W. : Über die Wirkung eines Epiphysenextraktes (Glanepin) auf Sexualentwicklung und Sexualcyclus junger weiblicher Ratten und bei Dauerbeleuchtung. Endokrinologie,Leipzig; 33, 287-295 (1956)

20. KALLENBACH, H. u. W. MALZ : Über den Einfluß der Epiphyse auf das Wachstum transplantabler Impftumoren. Endokrinologie,Leipzig; 34, 293-295 (1957)

21. KITAY, J.I. : Pineal lesions and precocious puberty: a review. J.Clin.Endocrinol.Metabol. 14, 622-625 (1954)

22. KITAY, J.I. u. M.D. ALTSCHULE : Effects of pineal extract administration on ovary weight in rats. Endocrinology 55, 782-784 (1954)

23. KLIKA, M. : Carcinoma prostatae, seine Diagnose und Therapie. Wien.med.Wschr. 107,231-236 (1957)

24. KLETSCHKE, H.G. : Ergebnisse der Honvanbehandlung des Prostatacarcinoms. Zschr.Urol. 52, 615-622 (1959)

25. KLOSTERHALFEN,H.: Betrachtungen zur Behandlung des Prostatacarcinoms. Zschr. Urol 51, 680-689 (1958)

26. KRAUS, H. : Kasuistischer Beitrag zur Behandlung des Prostatacarcinoms mit Oestrogenen. Zschr. Urol. 49, 403-406 (1956)

27. LINDNER,A. u. M.PECHERSTORFER: Zur therapeutischen Beeinflussung des Prostatacarcinoms durch eine kombinierte Behandlung mit Cortison und Oestrogenen. Zschr.Urol. 49, 175-182 (1956)

28. MILIN, R., P. STERN, M. CIGLAR u. S. HUKOVIC : Beitrag zur Erforschung der antiandrogenen Funktion der Pinealdrüse. Naturwissenschaften 15, 477 f (1959)

29. MUNGER : zit. in WILDBOLZ, H. Lehrbuch der Urologie,4.Auflage Springer/Berlin,Göttingen,Heidelberg 1959, 524 u. 526

30. PAGEL, W. : Ergebnisse der konservativen Therapie beim Prostatacarcinom. Zschr.Urol. 50, 681-688 (1957)

31. ROTHAUGE, C.F.u. H. JACOB : Zur Frage feingeweblicher Veränderungen des Prostatacarcinoms nach Behandlung mit phosphoryliertem Diaethylstilboestrol. Zschr. Urol. 49, 301-307 (1956)

32. SANDER, G. u. S. SCHMID : Über die Wirkung von Epiphysenimplantationen und Epiphysenextrakten bei menschlichen malignen Tumoren. Wien.klin.Wschr. 28, 505-508 (1952)

33. STURM, A. : Grundbegriffe der inneren Medizin. 9.Auflage; Gustav Fischer/Jena 1959, 350

34. TRAUTMANN, P.: Die Wirkung des Zirbeldrüsenpräparates "Epiphysan" auf die germinalen und akzidentellen Geschlechtsmerkmale juveniler Tiere. Dtsch.tierärztl.Wschr. 45, 669-671 (1937)

35. VALERIO, A. : Die Behandlung der Prostatahypertrophie mit männlichen und weiblichen Sexualhormonen. Dtsch.med.Wschr. 61, 1133 (1936)

36. WARLITZ, H. : Erfahrungen bei der Behandlung des Prostatacarcinoms mit Honvan. Zschr. Urol. 52, 622-629 (1959)

Herrn Professor Dr. W. B R O S I G danke ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, Herrn Priv.-Doz. Dr. A.-A. K O L L W I T Z für die Anleitung und Durchsicht der Arbeit.
Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. F. S T E I N für die Beurteilung der unter seiner Anleitung angefertigten histologischen Präparate.

L e b e n s l a u f

Am 2. Juni 1934 wurde ich in Frankfurt/Oder als Sohn des Kaufmanns Richard Hendrischk und seiner Ehefrau Elisabeth geborene Soheele geboren.
In meiner Heimatstadt besuchte ich von 1940 bis 1944 die Grundschule, darauf bis 1953 die Karl-Liebknecht-Oberschule. Am 14.6.1953 legte ich dort das Abitur ab. Von 1953 bis 1954 arbeitete ich beim Deutschen Roten Kreuz. Gleich danach siedelte ich nach West-Berlin über, wo ich nach einjährigem Schulbesuch am Goethe-Gymnasium im September 1955 das Abitur bestätigt bekam.

Von 1955 bis 1962 studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin. Ich beendete das Studium mit dem Staatsexamen, das ich mit "gut" bestand, am 28.7.1962.

Nach Ableistung meiner Medizinalassistentenzeit am Städtischen Krankenhaus Westend und am Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin bin ich seit dem 1.8.1964 als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses in Berlin tätig.